Aus der Abteilung für Experimentelle Anaesthesiologie
des Instituts für Anaesthesiologie der Universität
Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Martin Zindler

Abteilung für Experimentelle Anaesthesiologie
Leiter: Professor Dr. med. Joachim G. Arndt

Herz- und Kreislaufeffekte von lokal in den IV. Hirnventrikel und den Seitenventrikel applizierten Ketamin und Methohexital

- Eine Studie an narkotisierten Katzen -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

JUTTA BERGMANN

und

EGBERT BRANDENBUSCH

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536502_0032

Aus der Abteilung für Experimentelle Anaesthesiologie
des Instituts für Anaesthesiologie der Universität
Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Martin Zindler

Abteilung für Experimentelle Anaesthesiologie
Leiter: Professor Dr. med. Joachim O. Arndt

Herz- und Kreislaufeffekte von lokal in den IV. Hirnventrikel und den Seitenventrikel appliziertem Ketamin und Methohexital

- Eine Studie an narkotisierten Katzen -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

JUTTA BERGMANN

und

EGBERT BRANDENBUSCH

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez. Prof. Dr. med. Arnold

Referent
gez. Prof. Dr. med. Arndt

Korreferent
gez. Prof. Dr. med. Bock

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methode	8
2.1 Methodisches Konzept	8
2.2 Material	9
2.3 Präparation	1o
2.3.1 Implantation der Kanülen	1o
2.3.1.1 Kanülierung des IV. Ventrikels	11
2.3.1.2 Kanülierung des Seitenventrikels	13
2.3.1.3 Verifizierung der erreichten Ventrikelabschnitte	16
2.4 Meßparameter	17
2.5 Versuchsablauf	17
2.6 Datenanalyse	19
3. Ergebnisse	2o
3.1 Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten unter Perfusion des IV. Hirnventrikels mit Methohexital	2o
3.2 Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten bei intravenöser Infusion von Methohexital	23

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses

	Seite
3.3 Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten bei Perfusion des IV. Ventrikels mit Ketamin	25
3.4 Perfusion des Seitenventrikels	27
4. Methodenkritik	3o
5. Diskussion	37
6. Zusammenfassung	44
7. Abbildungen	45
8 Literaturzusammenstellung	58
9. Lebensläufe	64

1. Einleitung

Die Kreislaufmanifestationen der Narkose werden entgegen verbreiteter Ansicht nicht nur durch die direkte Nebenwirkung der Anästhetika am Herzen (Siepmann, 1979) und an der glatten Gefäßmuskulatur (Clark und Mac Cannel, 1975), die sich für alle Narkosemittel in einer konzentrationsabhängigen Funktionseinschränkung am isolierten Herzen bzw. an isolierten Gefäßen nachweisen lassen, bestimmt, sondern es spielen dabei auch indirekte Einflüsse auf den Kreislauf eine Rolle, nämlich über die Wirkung der Narkosemittel am Gehirn.

Dieser Wirkungsmechanismus äußert sich u. a. in den starken Einflüssen der Narkotika auf die Impulsrate des efferenten Sympathicus und des Nervus vagus, die als letzte gemeinsame Endstrecke alle efferenten autonomen Antriebe aus dem ZNS führen und deren Aktivität das neurophysiologische Korrelat des sog. Sympathicus- bzw. Vagustonus ist. So wird z. B. der efferente Sympathicustonus durch die meisten Inhalations- und Injektionsanästhetika stark gehemmt (Skovsted, Price und Price, 1969; Skovsted, Price und Price, 197o; Skovsted und Price, 1972), was die in der Regel die Narkose begleitende depressorische Kreislaufumstellung zumindest ebenso erklären könnte wie die oben erwähn-

ten direkten negativ inotropen Wirkungen der Narkosemittel am Herzen bzw. ihre Wirkungen an der Gefäßmuskulatur. Besonders deutlich wird die Dominanz zentral induzierter Narkoseeffekte am Verhalten der Herzfrequenz; denn Anästhetika wirken ausnahmslos negativ chronotrop am isolierten Herzen, und trotzdem kommt es am intakten Organismus einerseits zu starken Tachykardien unter dem Einfluß von Injektionsanästhetika, demgegenüber zu Bradykardien bei Inhalationsnarkosen und insbesondere unter Einwirkung von Opiaten (Tammisto et al., 197o; Graves et al., 1975; Inoue et al., 198o). Zweifellos sind also allein durch die Narkose des Gehirns, d. h. auf indirektem Wege, Kreislaufumstellungen möglich, die den direkten Nebenwirkungen gleich - oder wie im Falle der Herzfrequenzwirkung - sogar entgegengesetzt sind.

Für die richtige Einschätzung der Kreislaufwirkung von Narkosemitteln ist es deshalb wichtig zu wissen, in welchem Verhältnis beide Wirkungskomponenten zueinander stehen. Auf keinen Fall erscheint es erlaubt, die Kreislaufwirkung von Narkotika deshalb auf die direkten Nebenwirkungen an Herz und Gefäßen zu reduzieren, weil sich solche Wirkungen am isolierten Präparat nachweisen lassen, denn offensichtlich kommen am intakten Organismus die beschriebenen indirekten Effekte mit ins Spiel.

An Versuchen, diese beiden Nebenwirkungskomponenten zu trennen bzw. die indirekte, ZNS-vermittelte Komponente zu isolieren, hat es nicht gefehlt. Dabei kommt es darauf an, die Wirstoffkonzentration im Gehirn hoch, im Systemkreislauf aber - zur Vermeidung von Nebenwirkungen direkter Art - möglichst gering zu halten.

Prinzipiell bieten sich mehrere experimentelle Möglichkeiten an:

1. Gehirn und Rumpf werden am Versuchstier zirkulatorisch getrennt, indem nach Unterbindung der entsprechenden Gefäße der Cerebralkreislauf entweder über eine Herz-Lungen-Maschine (HLM) oder nach dem Modell des gekreuzten Kreislaufs von einem Spendertier gespeist wird. Dabei wird das Gehirn des Versuchstieres von dem in der HLM beigemischten bzw. dem im Blut des narkotisierten Spendertieres enthaltenem Anästhetikum beeinflußt, während der Rumpf frei von Narkosemitteln bleibt. Eine komplette zirkulatorische Trennung ist allerdings außerordentlich schwierig zu erzielen, so daß es nicht überrascht, daß zwei auf dieser Basis vorgenommene Studien zur Klärung der Kreislaufwirkung von Halothan zu entgegengesetzten Ergebnissen kamen (Price et al., 1963; Wang et al., 1968).

2. Anästhetika werden direkt in die arterielle Hirnstrombahn injiziert, und zwar in so kleiner Dosierung, daß die Konzentration im Systemkreislauf mit Sicherheit unterhalb der Wirkkonzentration für Herz und Gefäße bleibt. Mit diesem Verfahren konnten Ivankovich und Mitarbeiter (1974) den zentralen Ursprung der hypertensiven Kreislaufwirkung von Ketamin am wachen Tier belegen.
3. Narkotika können durch Mikroinjektion an kreislaufregulatorisch interessante Hirnstrukturen herangebracht werden. So fanden Price und Mitarbeiter (1963), daß die durch Elektrostimulation in der Medulla der Katze induzierten Kreislaufänderungen nach lokaler Mikroinjektion verschiedener Anästhetika am Stimulationsort signifikant beeinflußt werden.
4. Anästhetika werden in die Hirnventrikel appliziert und gelangen durch Diffusion an kreislaufregulatorisch relevante Neurone.

Entsprechend dem letztgenannten Modell wurde in der vorliegenden Studie eine Methode entwickelt, mit der es möglich ist, einzelne Abschnitte des Ventrikelsystems, und zwar den IV. Ventrikel bzw. den Seitenventrikel, selektiv mit konstanten Pharmakonkonzentrationen und in festgesetzten Zeitintervallen zu per-

fundieren und die Medikamente durch anschließende Perfusion mit pharmakonfreier Perfusionslösung wieder zu entfernen. Maßgebend für diese methodischen Bemühungen war die begründete Vermutung, daß Narkosemittel an verschiedenen Kreislaufregulationszentren angreifen und aufgrund dessen auch unterschiedliche Kreislaufumstellungen zur Folge haben. Während nämlich z. B. Barbitursäurederivate wie auch die überwiegende Zahl der anderen Injektions- und Inhalationsanästhetika zu hypotensiven Kreislaufumstellungen mit Abfall von Blutdruck und Herzminutenvolumen führen, findet man bei Phencyclidinderivaten, wie z. B. Ketamin, eine hypertensive Kreislaufumstellung, d. h. zum Teil beträchtliche Blutdruck- und Herzminutenvolumenanstiege (Büch und Büch, 1975). Nach vorherrschender Ansicht resultieren die zentralen Wirkungen der Anästhetika, soweit sie sich auf die reversible Bewußtlosigkeit beziehen, aus einer Hemmung des Aktivierungszustandes in der Formatio reticularis, die bekanntlich über das sogenannte retikuläre Aktivierungssystem die corticale Aktivität und damit die Bewußtlosigkeit steuert (Moruzzi und Magoun, 1949; Moruzzi, 1972; Zanchetti, 1967).

In dieses Bild paßt, daß z. B. das Barbiturat Thiopental, wenn es Katzen in die Vertebralarterien injiziert wird, unter Synchronisation des EEG sowohl die spon-

tane wie auch die induzierte Aktivität retikulärer Neurone im kaudalen Hirnstamm hemmt (Rosina und Sotgiu, 1967). Bemerkenswerterweise hat Szappanygos (1969) aufgrund von EEG-Studien auch für Ketamin einen Angriff an bulbären und pontinen Strukturen des ZNS vermutet. Auf der anderen Seite erscheint aber Ketamin im Unterschied zu allen anderen Anästhetika auch in ausgeprägter Weise die neuronale Aktivität im Limbischen System zu beeinflussen, und zwar nicht hemmend, sondern stimulierend. Massopoust (1972) konnte nämlich durch direkte Ableitung der elektrischen Aktivität aus diesem Gebiet besonders in der Area amygdalea und im Hippocampus einen Anstieg der Spike-Aktivitäten unter dem Einfluß von Ketamin feststellen.

Diese Beobachtung ist interessant, weil nach neueren Erkentnissen in den ventralen Abschnitten der Medulla oblongata efferente Bahnen verlaufen, die keine unmittelbaren Verbindungen mit den klassischen medullären Kreislaufzentren in der dorsalen Medulla haben, sondern die vielmehr mit supramedullären Gebieten, unter anderem dem Limbischen System, in Verbindung stehen, deren dominierende Bedeutung für die Aufrechterhaltung des Gefäßtonus daran deutlich wird, daß es nach ihrer Blockade zu weit stärkeren Abfällen des Blutdrucks kommt als nach Ausschaltung der medullären

Kreislaufzentren der dorsalen Medulla (Feldberg und Guertzenstein, 1972; Guertzenstein, 1973; Hilton, 1975). In Anbetracht der besonderen Wirkung von Ketamin am Limbischen System erscheint es deshalb von Interesse, im Zusammmenhang mit der Frage nach dem Ausmaß zentralinduzierter Kreislaufwirkungen von Anästhetika die Kreislaufeffekte eines Vertreters der kreislaufdepressorisch wirkenden Anästhetika, und zwar des Barbituratsäurederivates Methohexital, mit denen des kreislaufexzitatorisch wirkenden Phenyclidinabkömmlings Ketamin in die Betrachtung miteinzubeziehen.

Daher wurden unter der Annahme, daß die beiden stark lipophilen Anästhetika sowohl vom IV. Hirnventrikel aus die unter dem Boden der Rautengrube lokalisierten Kreislaufzentren als auch vom Seitenventrikel aus zumindest Teile des Limbischen Systems erreichen, diese beiden Ventrikelkompartimente an Katzen in Chloralosenarkose selektiv mit ansteigenden Konzentrationen der beiden Anästhetika fortlaufend perfundiert und der Effekt dieser Perfusionen auf Blutdruck und Herzfrequenz untersucht.

2. Methode

2.1 Methodisches Konzept

Sowohl die Strukturen des sog. medullären Kreislaufzentrums als auch Anteile des in die Kreislaufregulation integrierten Limbischen Systems - die, wie gesagt, beide als Wirkorte für die zentral bedingten Kreislaufänderungen durch Ketamin bzw. Methohexital vermutet werden - liegen dicht unter der Oberfläche der Hirnventrikel; die klassischen Kreislaufzentren liegen unter dem Boden der hinteren zwei Drittel des IV. Ventrikels (Alexander, 1946) (Abb. 1); das Limbische System grenzt an das Hinterhorn des Seitenventrikels (Carmichael et al., 1964) (Abb. 2). Es bietet sich deshalb an, diese Gebiete vom Ventrikelsystem aus pharmakologisch zu beeinflussen.
Die technisch relativ einfache Methode einer einmaligen Injektion des Narkotikums in den Seitenventrikel bzw. in den IV. Ventrikel erscheint nicht geeignet, da zum einen zumindest temporär bei der Injektion der Hirndruck ansteigt, wodurch allein schon Kreislaufeffekte hervorgerufen werden können, zum anderen verdünnt sich die injizierte Wirkstoffmenge in unvorhersehbarer Weise, so daß die Wirkstoffkonzentration im Ventrikel undefiniert ist und sich außerdem das

erreichte Gebiet nicht abgrenzen läßt, da mit dem Liquorfluß auch das injizierte Pharmakon über das gesamte Ventrikelsystem verteilt werden kann.
Als Methode der Wahl erweist sich deshalb die selektive kontinuierliche Perfusion der entsprechenden Hirnventrikel. Dabei werden in den IV. Ventrikel bzw. den Seitenventrikel eine Ein- und eine Ausstromkanüle implantiert. Die Perfusion des Ventrikels erfolgt dann mit Hilfe einer Druck-Saugpumpe bei konstantem ventrikulärem Durchflußvolumen und somit bei gleichbleibendem Druck im perfundierten Ventrikel. Bereits nach kurzer Perfusionszeit ist der Liquor im Ventrikel durch Perfusionslösung ersetzt, so daß die Pharmakakonzentration im Ventrikel der Konzentration in der Perfusionslösung entspricht und damit definiert ist. Bei kontinuierlicher Perfusion läßt sich einerseits jede gewünschte Pharmakonkonzentration beliebig lange im Ventrikel aufrechterhalten, andererseits können die Pharmaka mit wirkstofffreier Lösung rasch wieder aus dem Ventrikel ausgespült werden.

2.2 Material

Die Ergebnisse stammen von insgesamt 28 Katzen mit einem mittleren Körpergewicht von 2,1 kg.

2.3 Präparation

Die Katzen werden in einem kurzen Enfluranrausch mit 5o-6o mg Chloralose pro kg Körpergewicht intravenös narkotisiert und anschließend intubiert. Die Tiere atmen spontan, wobei der Säure-Basen-Haushalt regelmäßig kontrolliert wird.

2.3.1 Implantation der Kanülen

Für die Kanülierung des IV. Ventrikels und des Seitenventrikels werden ein stereotaktisches Gerät (Fa. David Kopf Instruments) und ein stereotaktischer Atlas (Reinoso-Suarez, 1961) nach der Horsley-Clarke-Methode verwendet. Die Horsley-Clarke-Methode stellt das Gehirn in ein dreidimensionales Koordinatensystem, wodurch sich jeder Punkt im Gehirn eindeutig festlegen läßt. Der Nullpunkt des Systems entspricht bei der Katze dem Mittelpunkt der Verbindungslinie zwischen den äußeren Gehörgängen. Im Nullpunkt stehen die drei Raumebenen - die Horizontal-, Frontal- und Vertikalebene - senkrecht aufeinander, wobei die horizontale Nullebene in Höhe der beiden unteren Orbitaränder und der äußeren Gehörgänge verläuft. Zur Implantation einer Kanüle werden zunächst die Koordinaten des Gerätenullpunktes bestimmt, indem man die Spitze der verwendeten Kanüle in den Gerätenullpunkt bringt.

Aus dem stereotaktischen Atlas lassen sich dann die Koordinaten des Zielpunktes bestimmen.

2.3.1.1 Kanülierung des IV. Ventrikels

Zur Perfusion des IV. Ventrikels erwies sich die Implantation eines doppelläufigen Kanülensystems eigener Entwicklung (Abb. 3) als die beste Methode, da hierbei aufgrund der nur einmaligen Punktion des Hirnventrikels nur wenig Hirngewebe traumatisiert wird. Wie Abb. 4 verdeutlicht, wird eine Stahlkanüle (Innendurchmesser 1,0 mm, Außendurchmesser 1,3 mm) in Höhe der Einmündung des Aquädukts durch das Hirngewebe an den Anfang des IV. Ventrikels vorgeführt, u. z. von dorsal-kranial in der Richtung etwa dem Verlauf des oberen Teiles des Ventrikelbodens entsprechend, so daß durch diese Kanüle ein weicher Silikonschlauch (Innendurchmesser 0,3 mm, Außendurchmesser 0,6 mm) bis an das caudale Ende des IV. Ventrikels vorgeschoben werden kann. Durch diesen Schlauch wird das Perfusat infundiert und durch die Stahlkanüle am Anfang des Ventrikels wieder abgesaugt.
Während bei dem von Feldberg und Malcolm (1959) angegebenen Verfahren zur Perfusion des IV. Ventrikels nachweislich lediglich die rostrale Hälfte des Ven-

trikels vom Perfusat erreicht wurde, gewährleistet unser Vorgehen eine Perfusion des gesamten Ventrikels, d. h. auch die caudalen zwei Drittel des Ventrikels, unter denen der Hauptanteil des medullären Kreislaufzentrums lokalisiert ist, werden erreicht. Außerdem kann auf eine Gegenperfusion vom III. Ventrikel, die ein Eindringen der Perfusionslösung in die rostral des IV. Ventrikels gelegenen Abschnitte des Ventrikelsystems verhindern soll, verzichtet werden (vgl. Abb. 4 und Abb. 5).

Bei der Präparation werden zunächst die Weichteile und das Periost von der Schädelkalotte entfernt. Da die Punktion des IV. Ventrikels in der Medianebene erfolgt, wird zur Vermeidung von Blutungen der Sinus sagittalis superior zwei und dreizehn Millimeter hinter der Sutura coronaria ligiert. Danach wird im Bereich der Sutura sagittalis die Schädelkalotte mit einem Dentalbohrer (Fa. Siemens) trepaniert und eine innenpolierte Stahlkanüle mit einer Rohrlänge von 26 mm mit Hilfe eines Mikromanipulators bis an den Anfang des IV. Ventrikels vorgeschoben. Die Kanüle bildet mit der Vertikalebene des Horsley-Clarke-Systems einen Winkel von 3o Grad, d. h. sie ist von oben rostral nach unten caudal geneigt.

Die genauen Koordinaten des Zielpunktes müssen vor jedem Versuch für die Kanüle bestimmt werden. Nach dem Zentrieren der Kanüle im Nullpunkt des stereotaktischen Gerätes unter einem Winkel von 3o Grad ergibt sich der Zielpunkt der Kanülenspitze durch Horizontalverschiebung der Kanüle um o,78 cm nach caudal und ein Zurückziehen der Kanüle in Axialrichtung nach cranial um 1,5 cm.

Nach exakter Placierung der Kanülenspitze am Eingang des IV. Ventrikels wird der Kanülenansatz mit schnell polymerisierendem Kunststoff (Technovit (R)) an der Schädelkalotte fixiert. Dann wird ein Silikonschlauch, der an einem modifizierten Adapter (Abb. 3) befestigt ist, durch die Kanüle bis an das Ende des IV. Ventrikels vorgeschoben. Wie Abb. 3 verdeutlicht, kann über den einen Ansatz des Adapters Perfusionslösung durch den Silikonschlauch in den Ventrikel einfließen und durch die Stahlkanüle aus dem anderen Ansatz wieder austreten.

2.3.1.2 Kanülierung des Seitenventrikels

Im Gegensatz zum IV. Ventrikel erweist sich für die Perfusion des Seitenventrikels die Implantation von zwei Stahlkanülen als zweckmäßig. Dazu wird die von Feldberg und Sherwood (1953) beschriebene und von Bhawe (1958) vereinfachte Kanüle weiter modifiziert.

Eine V2A-Stahlkanüle mit einem Außendurchmesser von 0,9 mm und einem Innendurchmesser von 0,5 mm wird auf 20 mm gekürzt und das Rohrende unter Vermeidung scharfer Kanten blind verschlossen, um später bei der Implantation unnötige Gewebetraumatisierung zu vermeiden. Eine seitliche Bohrung am Kanülenrohrende wird zur Ausflußöffnung.

Die Lage der Kanülen im Seitenventrikel wird auf Abb. 6 verdeutlicht. Die vordere als Ausfluß dienende Kanüle liegt dicht am Foramen Monroei, die hinten liegende Einflußkanüle ist im Unterhorn des Seitenventrikels placiert.

Die Zielkoordinaten werden von Carmichael et al. (1964) angegeben. Die vordere Kanüle wird um 2 mm lateral der Sutura sagittalis und 2 mm dorsal der Sutura coronaria, die hintere 9 mm lateral der Sutura sagittalis und 4 mm vor dem für jede Kanüle neu zu bestimmenden Nullpunkt des Gerätes placiert. Die frontale und die sagittale Ebene sind so eindeutig definierbar. Die entsprechenden Zielkoordinaten bezüglich der Horizontalebene werden wegen zu großer interindividueller Schwankungen unter den einzelnen Versuchstieren nicht errechnet; die Kanülen werden vielmehr schrittweise in der Vertikalen vorgeschoben, bis ihre Spitze im Ventrikellumen ist, was dadurch zu verifizieren ist, daß durch

Kompression der Venae jugulares die Flüssigkeitssäule in der Kanüle steigt bzw. bei Kompression der Arteriae carotideae schnell fällt.

Zur Implantation der Kanülen wird die Haut über der Sutura sagittalis durchtrennt und das Periost sorgfältig entfernt. Nach Markierung der Zielpunkte auf dem Knochen werden mit einem Dentalbohrer (Fa. Siemens) 2 - 3 mm große Löcher in die Schädelkalotte trepaniert und die Kanülenspitze mittels Mikromanipulator bis auf die Dura mater gesenkt. Danach werden die Kanüle und der als Kanülenansatz dienende Spritzenzylinder mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt und die Kanülenspitze ins Hirngewebe gesenkt. Bei Eintritt der Kanülenöffnung in den Ventrikel beginnt die Flüssigkeit dem hydrostatischen Druck folgend langsam unter atem- und pulssynchronen Schwankungen in den Ventrikel zu fließen. Bei der Implantation der zweiten Kanüle tritt außerdem Flüssigkeit wieder aus der zuerst implantierten Kanüle aus. Die Kanülenansätze werden mit schnell polymerisierendem Kunststoff (Technovit (R)) an der Schädelkalotte fixiert.

Wie bereits erwähnt, benutzen wir die von Carmichael et al. (1964) angegebenen Koordinaten. Die von ihm angegebene Gegenperfusion im III. Ventrikel, die das Eindringen von Perfusionslösung in den III. bzw. IV. Ven-

trikel vermeiden soll, erweist sich in Vorversuchen als nicht notwendig.

2.3.1.3 Verifizierung der erreichten Ventrikelabschnitte

Am Ende jedes Versuches wird bei allen Tieren der IV. Ventrikel bzw. der Seitenventrikel über 1o Minuten mit o,1 % Evans-Blue-Lösung perfundiert. Dabei findet sich bereits nach 6o-9o Sekunden im Ausflußschenkel die gleiche Farbstoffkonzentration wie in der einfließenden Lösung, was den raschen Austausch der in dem Ventrikel befindlichen Flüssigkeit dokumentiert. Alle Tiere werden dann getötet, und gleichzeitig wird das Gehirn durch Injektion von Formalin-Lösung in beide Carotiden fixiert. Bei der anschliessenden Sektion des Gehirns stellen sich die vom Perfusat erreichten Areale blau dar. Nach Perfusion des IV. Ventrikels ist der Boden des IV. Ventrikels tief blau gefärbt; rostral des Ventrikels gelegene Teile des Ventrikelsystems zeigen keine Anfärbung. Bei einigen Tieren führt von den Foraminae Luschkae - das Foramen Magendi ist bei Katzen nicht angelegt - eine dünne hellblaue Farbspur zur Ventralseite der Medulla oblongata, was einen geringen Verlust von Perfusions-

lösung aus dem Ventrikel bedeutet. Nach Perfusion der Seitenventrikel ergibt sich eine homogene Blaufärbung lediglich der Seitenventrikel ohne Anfärbung anderer Teile des Ventrikelsystems.
Zusammenfassend ist festzuhalten, daß mit den hier angewandten Perfusionsverfahren die verschiedenen Ventrikelabschnitte selektiv zu perfundieren sind.

2.4 Meßparameter

Arterieller Druck, Herzfrequenz und EKG werden während des gesamten Versuchsablaufs auf einem Beckmann Dynographen (Typ R 411) registriert. Für die Blutdruckaufzeichnung wird ein Teflonkatheter über eine A. carotis stromaufwärts in die Aorta ascendens vorgeschoben und an einen Druckwandler (Statham P 23 Db) angeschlossen. Die Registrierung der Herzfrequenz erfolgt über einen Cardiotachometer-Coupler (Beckmann Typ 9857), der vom EKG angesteuert wird.

2.5 Versuchsablauf

Mit den Versuchen wird nur dann begonnen, wenn bei manueller Injektion Liquor bzw. Injektionslösung spontan aus der Ausflußkanüle heraustritt und wenn sich Blutdruck und Herzfrequenz wieder auf konstante Werte ein-

gestellt haben. Der Zeitraum zwischen der Injektion der Chloralose und dem Versuchsbeginn beträgt in der Regel zwei bis drei Stunden.

Nach einer zweiminütigen Vorperiode ohne Perfusion des Ventrikels folgen Perfusionsintervalle von jeweils zwanzig Minuten Dauer, in denen alternierend zunächst mit physiologischer Kochsalzlösung perfundiert wird, dann mit wirkstoffhaltiger Lösung, dann wieder mit physiologischer Kochsalzlösung, worauf wieder eine Perfusion mit der nächst höheren Pharmakakonzentration erfolgt.

Die alleinige Perfusion des Ventrikels mit physiologischer Kochsalzlösung im ersten Intervall soll Nebenwirkungen der Trägerflüssigkeit bzw. Wirkungen durch den Perfusionsvorgang selbst aufdecken.

Die relativ lange Dauer von zwanzig Minuten für die einzelnen Perfusionsintervalle wird deshalb gewählt, um bei der Perfusion mit pharmakonhaltiger Lösung die Einstellung eines neuen steady state erfassen zu können und um in den Spülperioden das Narkotikum weitgehendst aus dem Ventrikel und dem angrenzenden Hirngewebe zu entfernen.

Bei allen Versuchsreihen wird zunächst die Wirkung von Methohexital geprüft und dann erst - nach einer Pause von zwei Stunden - die Wirkung von Ketamin.

Bei beiden Versuchsreihen werden die Ventrikel in aufsteigender Reihe zunächst mit o,5 mg/ml, dann nach einer Spülperiode mit 1,o mg/ml und - nach erneutem Spülen - mit 2,o mg/ml des untersuchten Medikaments perfundiert. Wegen der anatomischen Besonderheiten und aufgrund der Ergebnisse von Cohen und Trevor (1974), nach denen Ketamin schlechter ins Hirngewebe eindringt, wird der Seitenventrikel zusätzlich noch bei fünf Tieren mit 4 mg Ketamin pro ml Perfusat perfundiert. Die Ventrikelperfusionsrate beträgt jeweils o,2 ml/min.

2.6 Datenanalyse

Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten werden zunächst im Zeitverlauf verfolgt. Dann werden Blutdruck- bzw. Herzfrequenzeffekte als Differenz zwischen dem Mittelwert der 16., 18. und 2o. Minute jeder Pharmakonperfusionsperiode und dem entsprechenden Mittelwert der jeweils vorangegangenen NaCl-Perfusionsperiode ermittelt. Die Kreislaufeffekte selbst wie auch ihre Konzentrationsabhängigkeit werden mit dem Student-t-Test für gepaarte Daten auf Signifikanz getestet. Die Anwendung des Student-t-Testes ist erlaubt, da die Messungen jeweils am gleichen Tier vorgenommen wurden.

3. Ergebnisse

3.1 Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten unter Perfusion des IV. Ventrikels mit Methohexital

Methohexital löst vom IV. Ventrikel her konzentrationsabhängige Abfälle des Blutdrucks bei geringfügigem, aber nicht konzentrationsabhängigem Abfall der Herzfrequenz aus.

Diese Feststellung deckt sich mit den Ergebnissen in Abb. 7, in der die Kreislaufwirkungen von Methohexital im Zeitverlauf dargestellt wird. Danach fallen der aortale Mitteldruck wie auch die Herzfrequenz immer dann ab, wenn das Ventrikelperfusat Methohexital enthält; beide Parameter steigen wieder an, wenn in der nachfolgenden Kontrollperiode Methohexital aus dem Ventrikelraum ausgewaschen wird.

Im Zeitverlauf entwickeln sich die Effekte an Blutdruck und Herzfrequenz unterschiedlich. Der Blutdruck fällt nämlich rasch innerhalb von 2-4 Minuten nach Beginn der Perfusion mit Methohexital ab, um danach wieder etwas anzusteigen, während demgegenüber die Herzfrequenz allmählich abfällt und das Minimum erst am Ende der Perfusionsperiode erreicht. Die Wirkungen auf Blutdruck und Herzfrequenz verlaufen also nicht völlig parallel; das Niveau beider Parameter liegt aber am Ende der Perfu-

sionsperiode mit Methohexital erheblich und statistisch signifikant unter den Ausgangswerten, und es zeigt sich deutlich, daß die Effekte während der nachfolgenden Spülperiode mit wirkstofffreiem Perfusat wieder umzukehren sind.

Der schnelle Blutdruckabfall in den ersten fünf Minuten der Perfusion weist auf eine schnelle Diffusion des Wirkstoffes zu kreislaufwirksamen Neuronenpopulationen in der Medulla hin. Daneben ist es wichtig festzuhalten, daß der Blutdruck nach initialem schnellem Abfall ein steady state erreicht, was bedeutet, daß die Methohexitalkonzentration am Wirkort ein Diffusionsgleichgewicht erreicht hat.

Hinzuweisen ist auch auf den kontinuierlichen Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz unter der ersten Perfusionsperiode mit Kochsalzlösung im Vergleich zum davorliegenden Intervall ohne Perfusion. Dieser Trend zum kontinuierlichen Anstieg beider Parameter läßt sich auch im weiteren Verlauf der Versuche verfolgen, indem nach jeder Spülperiode mit wirksstoffreiem Perfusat Blutdruck und Herzfrequenz über die ursprünglichen Werte hinaus ansteigen, so daß am Ende der Versuche die mittleren Blutdrucke bei 18o mm gegenüber 11o mm Hg zu Beginn der Versuche bzw. die Herzfrequenz bei 2oo gegenüber 14o Schläge/min. deutlich höher lie-

gen als zu Beginn der Versuche. Die Ursache dafür läßt sich nicht eruieren. Dennoch äußert sich der Methohexital-Effekt klar, und zwar gleichgültig, ob man die Effekte in Bezug auf die vorangegangenen oder die nachfolgenden Perfusionsperioden betrachtet.

Um die schon in Abb. 7 andeutungsweise erkennbare Konzentrationsabhängigkeit der Kreislaufeffekte zu verdeutlichen, werden die Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz, die unter Perfusion mit Methohexital auftreten, gegenüber den vorausgegangen Kontrollperfusionen für jeden Versuch berechnet und die Mittelwerte in Abb. 8 dargestellt. Für die Berechnung der Differenzen werden nur die mittleren Blutdruck- bzw. Herzfrequenzwerte während der letzten fünf Minuten jeder Perfusionsperiode berücksichtigt. Mit ansteigender Methohexital-Konzentration fällt danach der Blutdruck stufenweise um 1o %, 13 % bzw. 2o % ab, Effekte, die auch statistisch zu sichern sind.

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei der Herzfrequenz. Sie fällt mit 7 %, 8 % bzw. 11 % zwar ebenfalls deutlich ab, aber dieser Effekt ist gegenüber dem Herzfrequenzabfall geringer und eine Konzentrationsabhängigkeit läßt sich statistisch nicht sichern.

Insgesamt ist also festzuhalten, daß Methohexital vom IV. Ventrikel aus konzentrationsabhängige Abfälle des Blutdruckes um bis zu 2o % des Ausgangswertes hervorruft; die ebenfalls beobachtete Herzfrequenzabnahme beträgt maximal 11 % und ist nicht konzentrationsabhängig. Insgesamt sind also die vom 4. Ventrikel aus induzierbaren Blutdruckabfälle konzentrationsabhängig und müssen unter den gegebenen Umständen mit etwa 2o % des Ausgangswertes veranschlagt werden, während sich unter den gleichen Bedingungen die Herzfrequenz nur wenig ändert.

3.2 Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten bei intravenöser Infusion von Methohexital

Methohexital ist ein lipophiles Pharmakon, das rasch in die Gewebe diffundiert und von hier aus auch in den Systemkreislauf gelangt. Es war deshalb von Interesse zu überprüfen, welche Effekte auftreten, wenn in den gleichen Zeitintervallen wie bei den Ventrikelperfusionsversuchen eine bestimmte Dosis intravenös infundiert wird. Da ein vollständiger Übertritt von Methohexital aus dem Ventrikelperfusat in den Blutstrom unter den gegebenen experimentellen Bedingungen unwahrscheinlich ist und die therapeutische Dosis bei 2 mg/kg Körpergewicht liegt, wird Methohexital mit einer In-

fusionsgeschwindigkeit von o,2 ml/min in zusätzlichen Versuchen an acht Katzen mit einem mittleren Körpergewicht von 2 kg infundiert und die Wirkung dieser Dosis auf Blutdruck und Herzfrequenz verfolgt. Dabei fällt, wie Abb. 9 zeigt, der Blutdruck um etwa den Betrag ab wie unter den Perfusionsversuchen, wobei allerdings auf zwei wichtige Unterschiede hinzuweisen ist: Erstens nämlich treten die Effekte im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den Ventrikelperfusionsversuchen allmählich ein und zweitens bleibt der Blutdruck nach Unterbrechung der Methohexital-Infusion auch noch nach 2o Minuten deutlich unter den Kontrollwerten, wobei im Übrigen die Herzfrequenz noch weiter ansteigt.

Um diese grundlegenden Unterschiede im Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten zwischen systemischer und intraventrikulärer Gabe von Methohexital zu verdeutlichen, werden die Ergebnisse beider Versuchsreihen in Abb. 1o einander gegenübergestellt.

Die Methohexitalkonzentration im Perfusat wie im Infusat betägt o,5 mg/ml, und es wird jeweils mit einer Flußgeschwindigkeit von o,2 ml/min perfundiert bzw. infundiert. Die Verschiedenheit der Kurvenverläufe ist offensichtlich: In den ersten fünf Minuten der Ventrikelperfusion fallen der Blutdruck wie auch die

Herzfrequnz abrupt ab, zu einem Zeitpunkt also, zu dem die intravenöse Zufuhr praktisch wirkungslos ist. Durch Ausspülen von Methohexital aus dem Ventrikel lassen sich die Kreislaufeffekte rasch umkehren, während der Blutdruck nach dem Ende der intravenösen Infusion nur ganz allmählich wieder ansteigt.
Die Unterschiede lassen deshalb die Annahme berechtigt erscheinen, daß die bei der Ventrikelperfusion aufgetretenen Blutdruck- und Herzfrequenzänderungen mit großer Wahrscheinlichkeit allein auf dem lokalen Angriff von Methohexital an periventrikulären Strukturen des IV. Hirnventrikels beruhen.

3.3 Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten bei Perfusion des IV. Ventrikels mit Ketamin

Ketamin hat vom IV. Ventrikel aus prinzipiell ähnliche Wirkungen wie Methohexital. Dies wird in Abb. 11 deutlich. Bei der anfänglichen Kontrollperfusion mit physiologischer Kochsalzlösung steigen der Blutdruck bzw. die Herzfrequenz geringfügig um 8 mm Hg bzw. 3 Schläge/min an, wobei diese Veränderungen sich aber statistisch nicht sichern lassen. Perfusion mit Ketamin führt bei allen drei Konzentrationen zu einem Blutdruckabfall,

wobei das Minimum - im Unterschied zu den Methohexitalversuchen - sowohl für die Herzfrequenz wie auch für Blutdruckwerte erst gegen Ende der Perfusionsperiode erreicht wird. Schließlich nehmen diese Effekte mit ansteigender Ketaminkonzentration zu, und sie lassen sich in der anschließenden Spülperiode mit physiologischer Kochsalzlösung umkehren, ohne daß sich allerdings das Niveau der vorausgegangenen Kontrollperiode wieder einstellt.

Hinzuweisen ist auf die geringen Auswirkungen auf die Herzfrequenz, die nur bei der niedrigsten Ketaminkonzentration in der Tendenz einen Abfall erkennen läßt, bei den höheren Konzentrationen jedoch praktisch unverändert bleibt, obwohl besonders bei der höchsten Ketaminkonzentration ein deutlicher Blutdruckabfall auftritt.

Anders als bei Methohexital entwickelt sich der Ketamineffekt also erst protrahiert. Doch auch dabei stellt sich gegen Ende des Perfusionsintervalles ein steady state ein, was darauf hindeutet, daß sich auch hier ein Gleichgewicht zwischen der Konzentration im Ventrikelperfusat und der Konzentration am Wirkort einstellt.

Ketamin löst also vom IV. Ventrikel ohne ins Gewicht fallende Herzfrequenzänderungen vergleichbare Blut-

druckabfälle aus wie Methohexital.
Bei beiden Anästhetika stellt sich innerhalb der zwanzigminütigen Perfusionsuntervalle ein neues steady state des Blutdrucks ein.

3.4 Perfusion des Seitenventrikels

Das bemerkenswerteste Resultat dieser Versuche ist, daß sich weder durch Methohexital noch durch Ketamin nennenswerte Blutdruckeffekte auslösen lassen und daß auch die Herzfrequenzreaktionen nicht eindeutig den Wirkstoffkonzentrationen zuzuordnen sind. Betrachtet man in Abb. 12 zunächst die Perfusionsversuche mit Methohexital im Zeitverlauf, dann erkennt man zwar bei der niedrigsten Methohexitalkonzentration einen geringfügigen, statistisch aber nicht signifikanten Abfall des Blutdrucks um durchschnittlich 1o mm Hg mit einem parallelen Abfall der Herzfrequenz um etwa 2o Schläge/min und eine Umkehr dieser Effekte in der nachfolgenden Spülperiode mit physiologischer Kochsalzlösung, doch anders als bei den zuvor beschriebenen Perfusionen des IV. Ventrikels läßt sich dieser Effekt mit den höheren Konzentrationen nicht mehr auslösen.

Zum gleichen Resultat führen die Perfusionsversuche mit Ketamin, die im Zeitverlauf in Abb. 13 zusammengefaßt sind. Wie in den Methohexitalversuchen findet man unter der niedrigsten Ketaminkonzentration nur einen geringfügigen Blutdruckabfall mit unter der Spülung des Ventrikels nachfolgender Normalisierung, während sich im weiteren Verlauf des Versuches die Perfusionsintervalle mit Ketamin im Blutdruckverhalten nicht zu erkennen geben. Von den initialen kurzfristigen Blutdruckabfällen abgesehen, bleibt das Blutdruckniveau über den gesamten Verlauf etwa konstant. Ähnlich liegen die Verhältnisse im Hinblick auf das Herzfrequenzverhalten unter Applikation von Ketamin. Bei der niedrigsten Konzentration kommt es zu einem Frequenzabfall um etwa 2o Schläge/min, ohne daß sich allerdings dieser Effekt in der nachfolgenden Spülperiode umkehren ließe. Die nächsthöhere Konzentration bzw. auch die höchste Konzentration erniedrigen die Herzfrequenz nicht, ja es kommt sogar unter Perfusion mit 1 mg/ml zu einem Herzfrequenzanstieg.

Wie in den Versuchen mit Methohexital lassen sich also auch mit Ketamin vom Seitenventrikel aus keine systemischen, den Wirkstoffkonzentrationen zuzuordnenden Kreislaufeffekte auslösen.

Man muß demnach schließen, daß unter den gegebenen Versuchsbedingungen beide Anästhetika zwar über Strukturen, die den IV. Ventrikel begrenzen, Blutdruck und Herzfrequenz beeinflußen, vom Seitenventrikel aus aber wirkungslos sind.

4. Methodenkritik

Die Studie zielt auf die Ermittlung des Ausmaßes der vom ZNS ausgehenden Kreislaufeffekte von Narkosemitteln und basiert auf der These, daß solche Effekte zu erfassen seien, wenn die Narkosemittel in direkten Kontakt mit den in Frage kommenden Kreislaufregulationsgebieten kommen. Das Hauptaugenmerk richtet sich deshalb zunächst auf die klassischen medullären "Kreislaufzentren", in die vor allem die Afferenzen der homöostatischen Kreislaufreflexe einmünden (Crill und Reis, 1968). Darüber hinaus werden aufgrund der Tatsache, daß das Ketamin mit seinen charakteristischen pressorischen Kreislaufumstellungen offensichtlich exzitatorisch im Limbischen System wirkt, auch diese Gebiete mit in die Betrachtung einbezogen. Es kommt deshalb darauf an, das Ausmaß zentralinduzierbarer Kreislaufeffekte der beiden Anästhetika zu ermitteln sowie die Wirkungen von Methohexital und Ketamin miteinander zu vergleichen und ihren Ursprung im ZNS zu lokalisieren.

Aus methodischer Sicht lassen sich die aufgeworfenen Fragen nur beantworten, wenn erstens durch das erarbeitete Ventrikelperfusionsverfahren die anvisierten Gehirnareale selektiv von den entsprechenden Ventrikelkompartimenten aus zu erreichen sind, zweitens die

Anästhetika in diesen Gebieten eine genügend hohe Wirkstoffkonzentration erreichen und drittens aufgrund des Übertritts der Anästhetika aus dem Hirngewebe in das Blut keine nennenswerten systemischen Wirkungen ausgelöst werden.

Zu 1.: Das hier angewendete Perfusionsverfahren hat gegenüber dem vielgeübten Injektionsverfahren, bei dem die injizierte Dosis sich unter zeitabhängigem Abfall der Pharmakonkonzentration über das gesamte Ventrikelsystem verteilt, den Vorteil, daß mit Hilfe einer Druck-Saugpumpe das Gebiet zwischen Einstrom- und Ausstromkanüle bei unverändertem Hirndruck kontinuierlich mit gleichbleibender Wirkstoffkonzentration durchströmt wird und daß das Pharmakon durch Spülung mit pharmakonfreiem Perfusat wieder entfernt werden kann. Mit diesem Durchströmungsprinzip wird bei konstanten Hirndrucken der Übertritt des Perfusates in andere Vertrikelkompartimente schon aus physikalischen Gründen unwahrscheinlich, was sich auch durch die am Ende jedes einzelnen Versuches durchgeführten Kontrollperfusionen mit Evans-Blue-haltigem Perfusat bestätigen läßt. Bei Perfusion der Seitenventrikel wird kein Farbstoff in irgendeinem anderen Gebiet des Ventrikelsystems, vor allem nicht im IV. Ventrikel bzw. im III. Ventrikel gefunden. Bei Perfusion des IV.

Ventrikels wird ebensowenig Farbstoff in den rostralen Anteilen, nämlich in den Seitenventrikeln bzw. im III. Ventrikel gefunden; allerdings sind Farbspuren auf der Ventralseite der Medulla sichtbar, die Hauptanfärbung konzentriert sich jedoch auf die dorsalen Anteile der Medulla oblongata, das Gebiet zwischen den beiden Perfusionskanülen. Da die Gehirnareale, in denen die klassischen medullären Kreislaufzentren lokalisiert sind, zu den Begrenzungsgebieten des IV. Ventrikels gehören und die zum Limbischen System gehörenden Corpora amygdalea sowie der Hippocampus teilweise direkt an der Wand des Seitenventrikels liegen, sind durch das Perfusionsverfahren zumindest die anatomischen Voraussetzungen für eine pharmakologische Einflußnahme auf diese Areale durch die angewandten Perfusionsverfahren gegeben.

Zu 2.: Die Frage, ob überhaupt in den Zielgebieten eine genügend hohe Wirkstoffkonzentration zu erzielen ist, hängt bei gegebener Gewebegängigkeit der Anästhetika und bei gegebenen Pharmakonkonzentrationen im Perfusat von der Diffusionsentfernung zwischen der ependymalen Ventrikeloberfläche und den kreislaufwirksamen Neuronenpopulationen im Gehirn ab. Was die anatomisch und neurophysiologisch nach Lage und Beziehung zum Kreislauf gut charakterisierten medullären Kreislaufneurone

anbelangt (Alexander, 1946; Chai und Wang, 1962; Mc Allen, 1976), sind die Voraussetzungen für eine pharmakologische Beeinflußbarkeit dieser Gebiete gegeben. Diese Neurone, die als Schaltstellen der homöostatischen Kreislaufreflexe angesehen werden, liegen oberflächlich unter dem Boden der Rautengrube bis zu 1 mm unterhalb der Ventrikeloberfläche. Über diese Entfernungen können insbesondere die stark lipophilen Anästhetika leicht diffundieren, was nicht zuletzt auch in den eigenen Versuchen durch den prompten Wirkungseintritt innerhalb der ersten fünf Minuten nach Beginn der Perfusion des IV. Ventrikels mit Methohexital belegt wird. Daß die Wirkung von Ketamin protahiert verläuft und sich erst gegen Ende der Perfusionsperiode voll entwickelt, hängt allem Anschein nach mit der etwas niedrigeren Lipophilie von Ketamin zusammen. Die Unterschiede in der Lipohilie kommt auch nach intravenöser Injektion beider Pharmaka dadurch zum Ausdruck, daß das Maximum der Gehirnkonzentration nach Methohexitalinjektion in der ersten Minute, nach Ketamin jedoch erst nach fünf Minuten nach der Applikation erreicht wird (Cohen und Trevor, 1974). Doch ungeachtet der Unterschiede im Zeitverlauf der Kreislaufwirkung beider Medikamente hat sich bei beiden Medikamenten am Ende der Perfusionsperiode mit aller Wahrscheinlichkeit ein

Diffusionsäquilibrium zwischen dem Perfusat und dem Wirkort im Gewebe eingestellt; denn zumindest zu diesem Zeitpunkt besteht ein steady state hinsichtlich der Kreislaufeffekte. Zwar bleiben in den eigenen Versuchen die lokalen Wirkstoffkonzentrationen unbekannt, und sie ließen sich auch nur mit unangemssen hohem Aufwand ermitteln, es ist aber der große Vorteil der Ventrikelperfusion mit konstanter Wirkstoffkonzentration, daß unter den Bedingungen eines Diffusionsgleichgewichtes die Konzentrationen im Perfusat in gesetzmäßiger Beziehung zur lokalen Wirkstoffkonzentration stehen und somit auf ihrer Basis ein Wirkungsvergleich zwischen beiden Medikamenten statthaft ist. Die Schnelligkeit des Wirkungsbeginns spricht jedenfalls für eine relativ oberflächliche Lage der kreislaufwirksamen medullären Neurone und die steady-state-Einstellung der Effekte für das Erreichen eines Diffusionsäquilibriums, wodurch die Basis für den angestrebten Wirkungsvergleich methodisch gegeben ist.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Perfusion der Seitenventrikel. Auch hier liegen die anvisierten Gebiete des Limbischen Systems nach histologischen Studien von Carmichael et al. (1964) etwa 1 mm tief unter

der Ventrikeloberfläche, also annähernd genauso tief wie die Kreislaufzentren in der Medulla.

Zu 3.: Besonders im Hinblick auf die Frage nach der möglichen systemischen Wirkung der ins Blut diffundierten Pharmakamengen ist gerade die Wirkungslosigkeit der Seitenventrikelperfusion aufschlußreich. Da hierbei mit gleichem Durchfluß, über gleiche Zeitintervalle und mit gleichen Wirkstoffkonzentrationen perfundiert wird, müssen etwa gleiche Mengen in das Blut übergegangen sein. Zur Stützung dieser Annahme sei in diesem Zusammenhang auf ähnliche Perfusionsversuche mit dem Opiat Fentanyl verwiesen (Freye, Arndt, 1978), in denen unter Perfusion des IV. Ventrikels bzw. der Seitenventrikel gleich hohe Fentanylkonzentrationen im Serum gemessen wurden. Folglich sind die hier beobachteten Kreislaufeffekte als Ausdruck der lokalen Wirkung der Anästhetika an Strukturen, die den perfundierten Arealen anliegen, zu interpretieren, während es demgegenüber unwahrscheinlich ist, daß dabei systemische Effekte aufgrund von Nebenwirkungen direkter Art an der Herz- und Gefäßmuskulatur noch an anderen Gehirngebieten eine Rolle spielen.

Durch die Perfusionsversuche lassen sich also die vom ZNS ausgehenden Kreislaufeffekte der Anästhetika beurteilen soweit sie von den perfundierten Ventrikelge-

bieten ausgehen, und es ist ferner statthaft, die zentralen Wirkungen der beiden Anästhetika miteinander zu vergleichen.

5. Diskussion

Methohexital wie auch Ketamin lösen vom IV. Hirnventrikel, nicht jedoch von den Seitenventrikeln, konzentrationsabhängige Blutdruckabfälle aus, wobei die Herzfrequenz nur geringfügig und nicht konzentrationsabhängig abfällt. Diese Effekte lassen sich auf jeder Konzentrationsstufe durch Spülen des IV. Ventrikels mit pharmakonfreiem Perfusat prompt umkehren. Sowohl die Konzentrationsabhängigkeit des Effektes als auch die rasche Reversibilität nach Entfernen der Pharmaka aus dem Ventrikel sprechen dafür, daß es sich um eine substanzspezifische und nicht etwa um eine unspezifische Wirkung handelt. Schließlich spricht die prompte Reversibilität für den lokalen Ursprung der Wirkung aus Gehirnarealen, die den IV. Ventrikel begrenzen, zumal es nach den Erörterungen unter Punkt 3 der Methodenkritik Gründe gibt, warum systemische Wirkungen im Sinne von Nebenwirkungen direkter Art an der Herz- und Gefäßmuskulatur bzw. durch Wirkung an anderen Gehirngebieten keine wesentliche Bedeutung haben können. Zwar läßt sich über den genauen Wirkort aus den eigenen Versuchen nichts Verbindliches sagen, doch kommen in erster Linie die klassischen medullären Kreislaufzentren in Frage. Sie sind durch die

Ableitung pulssynchroner Aktivitäten neurophysiologisch als kreislaufbezogen und durch Reizversuche als kreislaufwirksam gut charakterisiert (Alexander, 1946; Mc Allen, 1976) und sie wurden neurophysiologisch wie anatomisch relativ oberflächlich in einer Tiefe bis zu 1 mm unter dem Boden der Rautengrube lokalisiert, so daß diese Gebiete wegen der relativ kurzen Diffusionsstrecken für die hoch lipophilen und damit gut gewebegängigen Anästhetika erreichbar sind.

In der Tat sprechen die mit 5 Minuten relativ kurzen Anschlagszeiten der Wirkungen insbesondere von Methohexital für ziemlich oberflächlich liegende Strukturen als Ausgangspunkt der Wirkung, und es ist zumindest wahrscheinlich, daß Ketamin an den gleichen Strukturen angreift, denn bei der Beurteilung seines protrahierten Wirkungsverlaufes muß man die im Vergleich zu Methohexital deutlich geringere Lipophilie in Rechnung stellen (wie unter Punkt 2 der Methodenkritik erörtert), die sich u.-a. darin ausdrückt, daß nach intravenöser Injektion von Ketamin die maximale Gehirnkonzentration erst 5 Minuten nach der Injektion erreicht wird, während bei Methohexital das Maximum schon nach 1 Minute überschritten ist (Cohen und Trevor, 1974).

Nach dem Ergebnis der Evans-blue-Verteilungsstudien

kommen auf keinen Fall Gehirnareale als Wirkort in Frage, die den rostralen Ventrikelgebieten anliegen, vor allem nicht solche, die die Seitenventrikel begrenzen. Von hier aus erweisen sich nämlich Methohexital wie auch Ketamin als ebenso wirkungslos wie auch das Barbiturat Pernocton nach Injektion in die Seitenventrikel in Versuchen von Feldberg und Mitarbeitern (1972). Diese Autoren ziehen allerdings die Bedeutung der Kreislaufzentren in der dorsalen Medulla prinzipiell in Zweifel, denn sie fanden Hinweise, daß Pernocton, in den IV. Ventrikel injiziert, durch die Foramina Luschkae auf die Ventralseite der Medulla gelangt und hier von einem eng einzugrenzenden Gebiet aus starke und nach Wegspülen des Pharmakons auch reversible Blutdruckeffekte auslöst. Indessen ist die Beteiligung dieser Gebiete am Zustandekommen der in den eigenen Versuchen beobachteten Kreislaufeffekte zweifelhaft. Einmal nämlich sind die Pharmakonkonzentrationen sicher weit niedriger als in den Versuchen von Feldberg, da sich nach den Farbstoffverteilungsstudien das Gebiet nur spurenhaft anfärbt. Zum anderen kehren sich in den eigenen Versuchen die Effekte innerhalb weniger Minuten während der Spülperiode um, wobei es unwahrscheinlich ist, daß dadurch überhaupt Pharmakon von der Ventralseite entfernt werden kann.

Was also die eigene Beobachtungen anlangt, spielen mit hoher Wahrscheinlichkeit Einflüsse der beiden Anästhetika auf die dorsal gelegenen Kreislaufzentren im Gegensatz zu denen in der ventralen Medulla die dominierende Rolle für die beobachteten Kreislaufreaktionen. Unter den gegebenen Umständen, d. h. unter Basisnarkose mit Chloralose, lösen Methohexital wie auch Ketamin gleichgerichtete, und zwar hypotensive Blutdruckreaktionen aus. Der wesentliche Aspekt ist, daß die hier beobachteten Blutdruckabfälle um etwa 20 % des Ausgangswertes jenen Anteil reflektieren, der ohne wesentliche Beteiligung von Nebenwirkungen direkter Art an der Herz- und Gefäßmuskulatur allein über die Wirkung am ZNS zustandekommt. Um das Ausmaß dieser indirekten Kreislaufeffekte richtig einschätzen zu können, sei daran erinnert, daß Blutdruckabfälle etwa dieser Größenordnung auch auftreten, wenn Methohexital und Ketamin z. B. narkotisierten Hunden intravenös injiziert werden (Weimers et al, 1974; Patschke et al, 1975). So fällt der Blutdruck bei Hunden in Piritramid-Basisnarkose nach Injektion der therapeutischen Dosis von 2 bzw. 4 mg Methohexital und 5 bzw. 10 mg Ketamin um etwa 5 bzw. 20 % ab, um einen Betrag also, wie er in den eigenen Versuchen auch nach intravenöser Infusion der entsprechenden Methohexitalmengen auftritt.

Allem Anschein nach werden diese Effekte über eine zentrale Hemmung sympathischer Antriebe ausgelöst. Einmal nämlich korreliert der Abfall des peripheren Strömungswiderstandes recht gut mit dem abfallenden Blutdruckniveau, zum anderen bestehen auch insofern Abhängigkeiten zwischen dem Blutdruck einerseits und dem Sympathicus andererseits, als zwischen beiden in allen bisher zu dieser Frage vorgenommenen Experimenten eine inverse Relation gefunden wurde (Skovsted et al, 1970). So findet man bei Gabe von Methohexital an Katzen in Lachgas-Basisnarkose einen Blutdruckabfall und eine Hemmung des efferenten Sympathicus auf Bruchteile des Kontrollwertes; und auch beim Menschen nimmt die Spikerate efferentsympathischer Hautefferenzen nach Injektion von Barbituraten im Verhältnis zum Wachzustand deutlich ab (Wallin und König, 1976), was darauf hinweist, daß der efferente Sympathicus durch Barbiturate unabhängig vom Funktionszustand des Gehirns gehemmt wird. Dies zu betonen ist wichtig, weil demgegenüber die Reaktion des sympathischen Systems auf Ketamin grundverschieden ist. Je nachdem nämlich, ob Ketamin im Wachzustand oder in Basisnarkose untersucht wird, treten nicht nur unterschiedliche, d. h. entgegengesetzte Kreislaufreaktionen auf, sondern in Übereinstimmung damit auch unterschiedliche Reaktionen effe-

rentsympathischer Nerven. Durch Ableitung von sympathischen Herznerven über chronisch implantierte Elektroden kommt es nach intravenöser Injektion von 5 mg/kg Ketamin unter Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz zu einer starken Aktivierung des Herzsympathicus; am gleichen Tier zeigt sich unter Halothannarkose jedoch eine Sympathicushemmung mit Abfall des Blutdrucks und der Herzfrequenz (Niederstrasser, 1981). Diese Differenzierung geht mit Sicherheit nicht von den medullären Kreislaufzentren aus, denn Ketamin löst am mit Pernocton narkotisierten Kaninchen ebenso Hemmungen des Sympathicus mit Blutdruckabfällen aus wie ohne Narkose nach supracolliculärer Decerebrierung (McGrath, MacKenzie, Millar, 1975).

Folglich ist für die exzeptionellen Kreislaufumstellungen eine Wirkung durch Ketamin an einem supracolliculären Wirkort in Betracht zu ziehen, die offensichtlich im Wachzustand über die medullären Kreislaufzentren die Oberhand gewinnt. Die Erwartung, daß hierbei möglicherweise Gehirnareale, die dem Limbischen System zugehören und die zumindest durch die Seitenventrikelperfusion für beide Anästhetika in den eigenen Versuchen erreichbar waren, eine Rolle spielen, hat sich nicht erfüllt; von diesem Zielgebiet aus waren beide Pharmaka zumindest auf den Kreislauf wirkungslos. Dieses

negative Ergebnis könnte zwei Ursachen haben, zwischen denen gegenwärtig nicht zu entscheiden ist: entweder nämlich sind die für die Kreislaufwirkung von Ketamin entscheidenden Gehirnstrukturen nicht erreicht worden oder aber ihre Reagibilität wurde durch die Basisnarkose in den eigenen Versuchen unterdrückt.
Doch ungeachtet dieses negativen Ergebnisses hinsichtlich der Frage der Wirkungsdifferenz zwischen Methohexital und Ketamin wird durch die dargestellten Experimente die dominierende Rolle der über das ZNS induzierbaren Kreislaufeffekte beider Pharmaka dokumentiert, denn beide lösen von medullären Kreislaufzentren, wahrscheinlich jenen in der dorsalen Medulla, konzentrationsabhängig Blutdruckabfälle aus, die größenordnungsmäßig mit denen übereinstimmen, die man nach intravenöser Injektion beider Pharmaka unter Basisnarkose und im Fall von Methohexital auch nach Injektion im Wachzustand beobachtet.

6. Zusammenfassung

An Katzen in Chloralose-Narkose werden die zentral induzierten, indirekten Kreislaufwirkungen der Anästhetika Methohexital und Ketamin untersucht. Es werden Verfahren entwickelt, die eine selektive Perfusion des IV. Hirnventrikels und der Seitenventrikel der Katze ermöglichen. Bei der Perfusion der Seitenventrikel lassen sich weder durch Methohexital noch durch Ketamin Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz hervorrufen. Dagegen führt die Perfusion des IV. Hirnventrikels mit Methohexital wie auch mit Ketamin zu deutlichen Blutdruck- und geringeren Herzfrequenzabfällen. Diese Effekte sind teilweise konzentrationsabhängig und lassen sich in allen Fällen durch Spülen des IV. Ventrikels mit pharmakonfreier Lösung aufheben, was den lokalen Angriff an zentralnervösen Strukturen beweist. Als Wirkort werden die relativ oberflächlich unter dem Boden der Rautengrube lokalisierten medullären Kreislaufzentren angenommen.

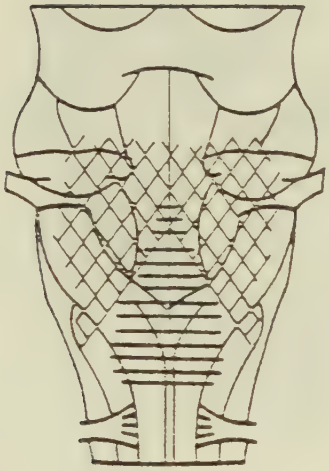

Abb. 1:
Lokalisation pressorischer und depressorischer Zentren im Hirnstamm der Katze nach Alexander (1946).
Die Zeichnung gibt einen Blick auf die Dorsalseite des unteren Hirnstamms der Katze nach Abtragung des Kleinhirns. Die von Alexander mit der Elektrostimulationsmethode festgestellten Pressorareale sind gekreuzt schraffiert, die Depressorareale horizontal.

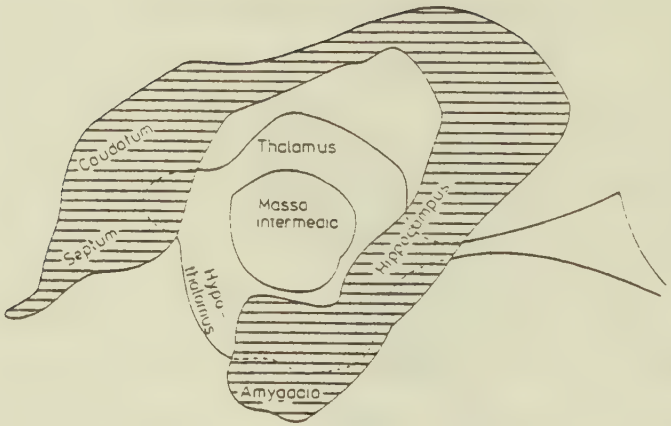

Abb. 2:
Die Hirnventrikel der Katze und ihre umgebenden Strukturen.
Schraffiert ist der laterale Ventrikel, an dessen Unterhorn die in unseren Versuchen interessierenden Anteile des Limbischen Systems, das Corpus amygdaloideum und der Hippocamus, angrenzen.
(Abb. nach Carmichael et al., 1964)

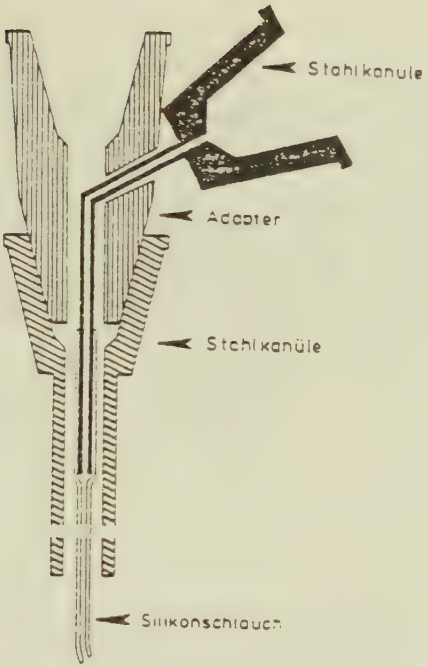

Abb. 3:
Kanülensystem zur Perfusion des IV. Hirnventrikels. Das System besteht aus einer Stahlkanüle und einem modifizierten Adapter, an dem ein Silikonkatheter befestigt ist. Wenn die Stahlkanüle implantiert ist und mit ihrer Spitze am Anfang des IV. Ventrikels liegt, wird der modifizierte Adapter auf den Konus der Kanüle aufgesetzt. Dabei wird der Silikonkatheter durch die Kanüle bis an das Ende des IV. Ventrikels vorgeschoben. Bei der Ventrikelperfusion wird der Perfusionslösung-zuführende Schlauch an dem abgewinkelten Ansatz und der Perfusionslösung-abführende Schlauch an dem geraden Ansatz des Adapters angeschlossen.

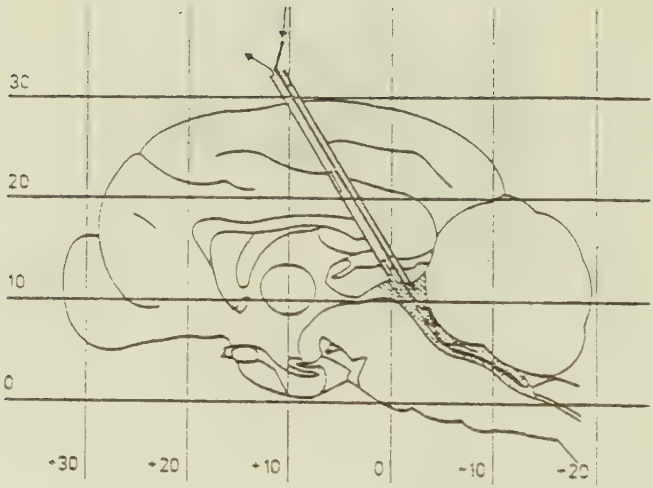

Abb. 4:
Medio-Sagittalschnitt des Katzenhirns im Koordinatensystem nach Horsley-Clarke (entnommen Reinoso-Suarez, 1961) mit dem von uns benutzten Kanülensystem zur Perfusion des IV. Ventrikels.
Bei der Perfusion läuft die Perfusionslösung durch den Silikonkatheter (vgl. Abb. 3) in den Ventrikel ein und wird durch die Kanüle wieder abgesaugt. Die optimale Lage des Katheters am Ende und der Kanüle am Anfang des Ventrikels ermöglicht die selektive Perfusion des gesamten IV. Ventrikels (s. Schraffur). Dabei wird im Gegegnsatz zum Perfusionsverfahren von Feldberg und Malcolm (Abb. 5) auch der caudale Ventrikelanteil, unter dem die medullären Kreislaufzentren liegen, vollständig perfundiert.

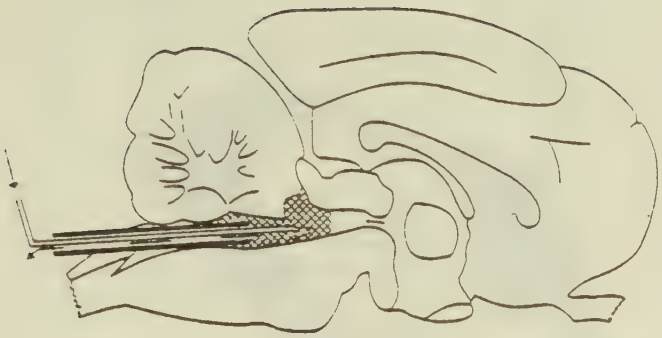

Abb. 5:
Diagramm des doppelläufigen Kanülensystems von Feldberg und Malcolm zur Perfusion des IV. Ventrikels der Katze (entnommen Feldberg und Malcolm, 1959).
Bei dieser Methode wird der caudale Anteil des IV. Ventrikels, unter dem die medullären Kreislaufzentren liegen, vom Perfusat nicht erreicht. Außerdem ist eine Gegenperfusion (Pfeil im Aquädukt) vom III. Ventrikel oder von den Seitenventrikeln aus notwendig, um das Eindringen von Perfusionslösung in höhere Ventrikelabschnitte zu vermeiden.

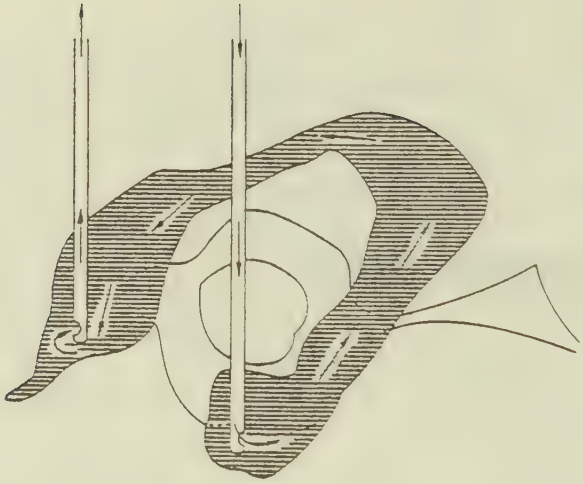

Abb. 6:
Die Abbildung zeigt die Lage der beiden in den Seitenventrikel implantierten Kanülen und (schraffiert) das vom Perfusat erreichte Gebiet, wie es durch Perfusion mit Farbstofflösung dargestellt werden konnte. (Abb. nach Carmichael et al., 1964)

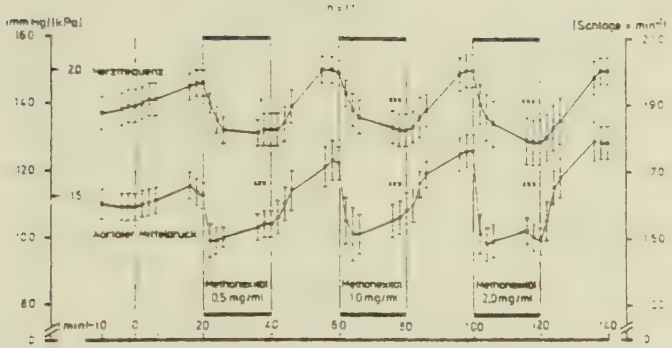

Abb. 7:
Blutdruck und Herzfrequenz während selektiver Perfusion des IV. Hirnventrikels mit Methohexital. Perfusionsgeschwindigkeit 0,2 ml/min.
Signifikanz: x = $2p < 0{,}05$; xxx = $2p < 0{,}005$.
Mittelwerte (± $s\bar{x}$) von elf Katzen in Chloralose-Narkose.
Man beachte, daß es unter der Perfusion mit Methohexital zu einer raschen und signifikanten Abnahme von Blutdruck und Herzfrequenz kommt und daß diese Effekte als Ausdruck ihrer lokalen Genese bei anschließender Spülung des Ventrikels mit reiner Trägerlösung reversibel sind.

Abb. 8:
Beziehung von Blutdruck und Herzfrequenz zur Konzentration von Methohexital im IV. Ventrikel. Änderungen in Bezug auf die Kontrollperiode. Mittelwerte (± sx̄) von elf Katzen in Chloralose-Narkose. Signifikanz: x = $2p < 0{,}05$.
Der Blutdruck sinkt bei ansteigender Methohexitalkonzentration auf 9o %, 87 % bzw. 2o % des Ausgangswertes ab, d. h. der Blutdruckeffekt steigt von 1o % unter der geringsten Methohexitalkonzentration auf 2o % unter der höchsten an. Die Konzentrationsabhängigkeit der Blutdruckänderung ist statistisch signifikant. Die Herzfrequenz fällt bei steigender Methohexitalkonzentration auf 93 %, 92 % bzw. 89 % des Ausgangswertes, ohne daß sich eine Konzentrationsabhängigkeit sichern läßt. Danach läßt sich nur für den Blutdruck eine Konzentrationsabhängigkeit des Effektes feststellen.

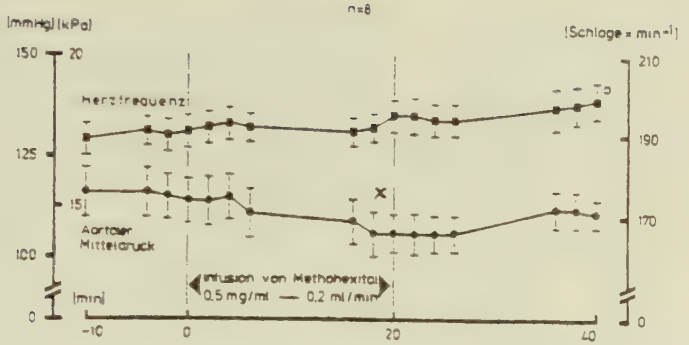

Abb. 9:
Blutdruck und Herzfrequenz während kontinuierlicher intravenöser Infusion von Methohexital.
Infusionsgeschwindigkeit o,2 ml/min., Methohexitalkonzentration o,5 mg/ml, Signifikanz: x = $2p < o,o5$.
Mittelwerte ($\pm$ $s\bar{x}$) von acht Katzen in Chloralose-Narkose.
Unter der Infusion kommt es zu einer allmählichen, am Ende des Infusionsintervalls aber statistisch signifikanten Blutdruckabnahme. Zwanzig Minuten nach Infusionsende hat der Blutdruck sein Ausgangsniveau noch nicht wieder erreicht.
Die Herzfrequenz steigt während der Methohexitalinfusion minimal, aber nicht signifikant an.

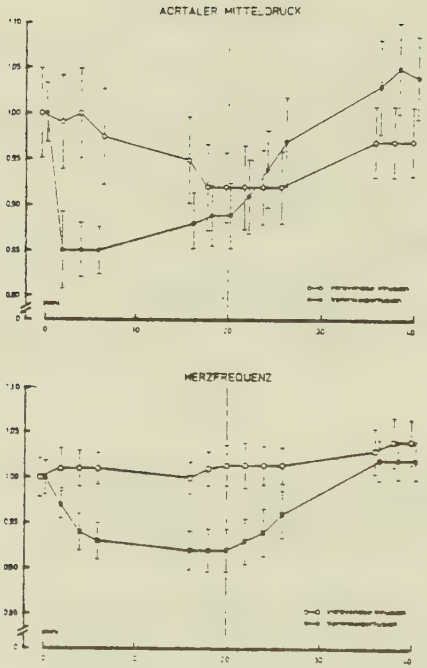

Abb. 1o:
Gegenüberstellung des Blutdruck- und Herzfrequenzverhaltens bei Perfusion des IV. Hirnventrikels mit Methohexital bzw. bei kontinuierlicher intravenöser Infusion von Methohexital.
Infusions- bzw. Perfusionsgeschwindigkeit o,2 ml/min., Methohexitalkonzentration o,5 mg/ml, Mittelwerte (± $s\bar{x}$) von elf (Perfusion) bzw. acht (Infusion) Katzen in Chloralose-Narkose.
Unter Perfusion des IV. Ventrikels kommt es bereits in den ersten Minuten zu einem starken Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz, während die intravenöse Infusion zu diesem Zeitpunkt praktisch keine Kreislaufänderung bewirkt hat. Beim Spülen des Ventrikels steigen Blutdruck und Herzfrequenz wieder rasch an, dagegen nach Infusion nur ganz allmählich. Daraus läßt sich schließen, daß die bei der Ventrikelperfusion eingetretenen Kreislaufänderungen auf dem lokalen Angriff von Methohexital an periventrikulären Strukturen beruhen und nicht auf einer direkten Wirkung an Herz und Gefäßen infolge Resorption und Einstrom in den Systemkreislauf.

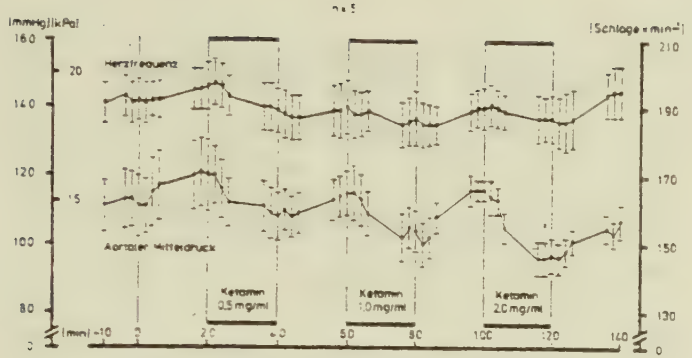

Abb. 11:
Blutdruck und Herzfrequenz während selektiver Perfusion des IV. Hirnventrikels mit Ketamin.
Perfusionsgeschwindigkeit o,2 ml/min., Signifikanz: $x = 2p < o,o5$, Mittelwerte (+ $s\bar{x}$) von fünf Katzen in Chloralose-Narkose.
Bei allen drei Ketaminkonzentrationen sinkt der Blutdruck und steigt in den folgenden Spülperioden wieder an. Ein signifikanter Blutdruckabfall ergibt sich nur unter der höchsten Ketaminkonzentration. Die Herzfrequenzänderungen sind insgesamt gering und nicht signifikant. Ketamin verursacht also, genauso wie Methohexital, durch lokale Einwirkung auf periventrikuläre Strukturen des IV. Hirnventrikels eine Abnahme des Blutdrucks, ohne aber dabei gleichzeitig die Herzfrequenz zu beeinflussen.

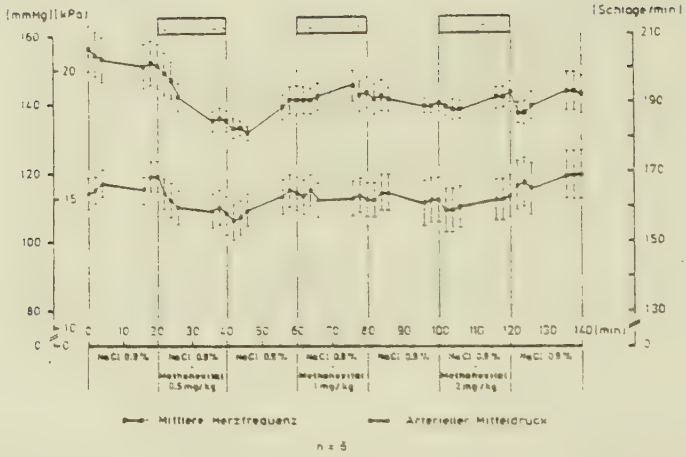

Abb. 12:
Blutdruck und Herzfreqeunz während selektiver Perfusion des Seitenventrikels mit Methohexital. Perfusionsgeschwindigkeit o,2 ml/min., Mittelwerte ($\pm$ $s\bar{x}$) von sechs Katzen in Chloralose-Narkose. Die im Zeitverlauf auftretenden Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz sind gering und statistisch nicht signifikant. Unter den verschiedenen Pharmakakonzentrationen zeigen sie keinerlei einheitliche Tendenz. Demnach scheint Methohexital vom Seitenventrikel aus keine Kreislaufeffekte hervorzurufen.

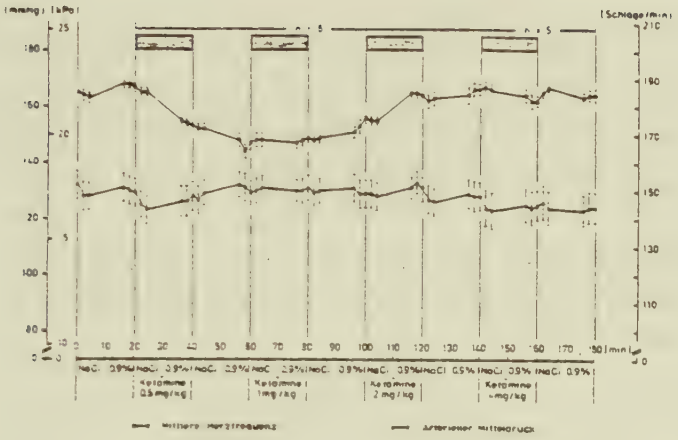

Abb. 13:
Blutdruck und Herzfrequenz während selektiver Perfusion des Seitenventrikels mit Ketamin.
Perfusionsgeschwindigkeit o,2 ml/min., Mittelwerte ($\pm$ $s\bar{x}$) von sechs Katzen in Chloralose-Narkose.
Ebenso wie bei der Perfusion des Seitenventrikels mit Methohexital ergeben sich keine statistisch signifikanten Veränderungen der Kreislaufparameter durch Ketamin.

Literaturzusammenstellung

Alexander, R.S.: Tonic and reflex function of medullary sympathetic cardiovascular enters.
J. Neurophysiol. 9,2o5 (1946)

Bhawe, W.B.: Experiments on the fate of histamine and acetylcholine after their injection into the cerebral ventricles.
J. Physiol. 149, 169 (1958)

Büch, H.P.; Büch, U.: Narkotika, Narkose.
in: Pharmakologie und Toxikologie,
Herausgeber: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel
Mannheim/Wien/Zürich Bibliographisches Institut 1975

Carmichael, E.A.; Feldberg,W.; Fleischhauer,K.: Methods of perfusing different parts of the cat's cerebral ventricles with drugs.
J. Physiol. 173, 35 (1964)

Chai, C.Y.; Wang, S.L.: Lokalization of central cardiovascular control mechanism in lower brain stem of the cat.
Am. J. Physiol. 2o2, 25 (1962)

Clark, S.C.; Mac Cannel, K.L.: Vascular responses to anesthetic agents.
Can. Anaesth. Sac. J. 22, 2o (1975)

Cohon,M.; Trevor, A.J.: On the cerebral accumulation of Ketamin and of the relationship between metabolism of the drug and its pharmacological effects.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 189, 351 (1974)

Crill, W.E.; Reis, D.J.: Distribution of carotid sinus and depressor nerves in the cat brain stem.
Am. J. Physiol. 214, 269 (1968)

Feldberg, W.; Guertzenstein, P.G.: A vasopressor effect of pentobarbitone sodium.
J. Physiol. 224, 83 (1972)

Feldberg,W.; Malcolm, J.L.: Experiments on the site of action of tubocurarine when applied via the cerebral ventricles.
J. Physiol. 149, 58 (1959)

Feldberg, W.; Sherwood, S.L.: A Permanent canula for intraventricular injections in cats.
J. Physiol. 120, 3 (1953)

Freye, E.; Arndt, J.O.: Perfusion of the forth cerebral ventricle with fentanyl induces naloxone - reversible bradycardia, hypotension and EEG synchronisation on conscious dogs.
Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 307, 123 (1979)

Graves, C.L.; Downs, N.H.; Browne, A.B.: Cardiovascular effects of minimal analgesic quantities on innovar,

fentanyl and droperidol in man.
Anesth. Analg. 54, 15 (1975)

Guertzenstein, P.G.: Bloodpressure effects obstained by drugs applied to the ventral surface of the brain stem.
J. Physiol. 229, 395 (1973)

Hilton, S.M.: Ways of viewing the central nervous control of the circulation - old and new
Brain Res. 87, 213 (1975)

Inoue, K.; Samodelov, L.F.; Arndt, J.O.: Fentanyl activates a particular population of vagal efferents which are cordioinhibitory.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 312, 57 (198o)

Ivancovich, A.D.; Miletich,D.J.; Reimann, C.; Albrecht, R.F.; Zahed, B.: Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats.
Anesthesia and Analgesia...Current Researches 53, 924 (1974)

Massopoust, J.R.; Wolin, L.R.; Albin, M.S.: Electrophysiologic and behavioural responses to ketamine hydrochloride in the Rhesus monkey.
Anesthesia and Analgesia...Current Research 51, 329 (1972)

Moruzzi, G.: The sleep-waking cycle.
Rev. Physiol. Biochem. Pharmakol 64, 1 (1972)

Moruzzi, G.; Magoun, H.W.: Brain stem reticular formation and activation of the EEG
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 1, 455 (1949)

Niederstrasser: Der Effekt von Ketamin auf den efferenten Herzsympathicus an wachen im Vergleich zu narkotisierten Hunden.
Dissertation Universität Düsseldorf, in Vorbereitung

Patschke, D.; Brückner, J.B.; Gethmann, J.W.; Tarnow, J.; Weymar, A.: Einfluß der Ketaminnarkose auf die Hämodynamik und den myokardialen Sauerstoffverbrauch narkotisierter Hunde.
Prakt. Anästh. 1o, 325 (1975)

Price, H.L.; Linde, H.W.; Morse, H.T.: Central nervous actions of halothane affecting the systemic circulation.
Anesthesiology 24, 77o (1963)

Price, H.L.; Price, M.L.; Morse, H.T.: Effects of cyclopropane, halothane and procaine on the vasomotor "center" of the dog.
Anesthesiology 26, 55 (1965)

Reinoso - Suarez, F.: Topographischer Hirnatlas der Katze.
E. Merck AG, Darmstadt (1961)

Rosina,A.; Sotgiu, M.L.: Effects of intravertebral injections of a barbiturate on unit activity in

lower brain stem.
Brain Research 6, 51o (1967)

Siepmann, H.P.: Zur Herzwirkung von Inhalationsanästhetika.
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1979

Skovsted, P.; Price, M.L.; Price, H.L.: The effects of halothane on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes.
Anesthesiology 31, 5o7 (1969)

Skovsted, P.; Price, M.L.; Price, H.L.: The effects of short acting barbiturates on arteriel pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic effects.
Anesthesiology 33, 1o (197o)

Skovsted, P.; Price, H.L.: The effects of ethrane on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes.
Anesthesiology 36, 257 (1972)

Szappanygos, G.; Beaumanoir, A.; Gemperle, G.; Gemperle, M.; Moret. P.: The effect of ketamin (CI-581) on the cardiovascular and central nervous system.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 4o, 7o (1969)

Tammisto, T.; Takki, S.; Toikka, P.: A comparison of the circulatory effects in man of the analgesics fentanyl, pentazocine and pethidine.
Br. J. Anaesth. 42, 317 (197o)

Wallin, G.; König, U.: Changes of skin nerve sympathetic

activity during induction of general anaesthesia with thiopentone in man.
Brain Research, 103, 157 (1976)

Wang, H.; Epstein, R.A.; Markee, S.J.; Bartelstone, H.J.: The effects of halothane on peripherial and central vasomotor control mechanisms of the dog.
Anesthesiology 29, 877 (1968)

Weymar, A.; Eigenheer, F.; Gethmann, J.W.; Reinecke, A.; Patschke, D.; Tarnow, J.; Brückner, J.B.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate (R 26490-Sulfat) auf den Kreislauf und die myokardiale Sauerstoffversorgung.

Zanchetti, A.: Brain stem mechanism of sleep.
Anesthesiology 28, 81 (1967)

Lebenslauf

22.8.1953	geboren in Wuppertal als Tochter des Kaufmanns Wilhelm Bergmann und seiner Ehefrau Lieselotte Bergmann, geb. Blume
1960 - 1964	Besuch der Evangelischen Volksschule Neviges-Ibach
1964 - 1972	Besuch des Städtischen Gymnasiums Schluchtstr. 34 in Wuppertal-Barmen bis zum Abitur
SS 1973 - WS 1979	Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf bis zum Staatsexamen
Seit Januar 1980	Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesiologie der Universitätsklinik Düsseldorf

Lebenslauf

31.12.1953	geboren in Essen als zweites Kind des kaufmännischen Angestellten Kurt Brandenbusch und seiner Ehefrau Theodora Brandenbusch, geb. Camman
1960 - 1964	Besuch der Stadtgarten-Schule
1964 - 1972	Besuch des humanistischen Staatlichen Burggymnasiums Essen bis zum Abitur
WS 1972	Studium der Biologie an der Universität Bochum
1973 - 1979	Medizinstudium an der Universität Düsseldorf
seit Januar 1980	Assistensarzt an der chirurgischen Abteilung des Johanna-Etienne-Krankenhauses in Neuß
seit April 1979	verheiratet mit Dr. Iphigenie Brandenbusch, geb. Hellmich